

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 023 899 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

published in accordance with Art. 158(3) EPC

(43) Date of publication:

02.08.2000 Bulletin 2000/31

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/505**, A61K 31/52,
A61K 9/08, A61K 47/38

(21) Application number: **98944263.7**

(86) International application number:

PCT/JP98/04333

(22) Date of filing: **28.09.1998**

(87) International publication number:

WO 99/16447 (08.04.1999 Gazette 1999/14)

(84) Designated Contracting States:

**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**

(30) Priority: **26.09.1997 JP 27797697**

(71) Applicant:

**Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd.
Chuo-ku, Tokyo 103-8330 (JP)**

- **OGAWA, Hiroyuki,**
Wakamoto Pharm. Co., Ltd.
Chuo-ku, Tokyo 103-8330 (JP)
- **TAKEUCHI, Masanobu,**
Wakamoto Pharm. Co., Ltd.
Chuo-ku, Tokyo 103-8330 (JP)
- **SAITO, Yoshiaki,**
Wakamoto Pharm. Co., Ltd.
Chuo-ku, Tokyo 103-8330 (JP)

(72) Inventors:

- **SUZUKI, Hidekazu,**
Wakamoto Pharm. Co., Ltd.,
Chuo-ku, Tokyo 103-8330 (JP)

(74) Representative:

**VOSSIUS & PARTNER
Siebertstrasse 4
81675 München (DE)**

(54) AQUEOUS PREPARATION CONTAINING ANTIVIRAL AGENT HAVING PURINE OR PYRIMIDINE SKELETON

(57) An aqueous preparation which is used as a liquid preparation such as an eye drop or nasal drop for infectious diseases attributable to herpesvirus, etc., contains as the active ingredient an antiviral agent having a purine or pyrimidine skeleton, and is prevented from undergoing crystal precipitation in a physiologically acceptable pH range. The aqueous preparation contains a crystal precipitation inhibitor to keep the drug dissolved in the physiologically acceptable pH range and thus prevent crystal precipitation.

EP 1 023 899 A1

(19)日本国特許庁 (JP) 再公表特許 (A1)

(11)国際公開番号

WO 99 / 1 6 4 4 7

発行日 平成14年8月20日(2002.8.20)

(43)国際公開日 平成11年4月8日(1999.4.8)

(51)Int.Cl.	識別記号	F I
A 61 K 31/505	9/08	A 61 K 31/505
31/52	31/52	9/08
47/38	47/38	31/52
A 61 P 31/18	31/18	47/38

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 41 頁) 最終頁に続く

出願番号 (21)国際出願番号 (22)国際公開日 (31)優先権主張番号 (32)優先日 (33)優先権主張国 (81)指定国 DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), AU, BR, C A, CN, IL, JP, KR, NO, US	特許2000-513583(P2000-513583) P C T / J P 9 8 / 0 4 3 3 3 平成10年9月28日(1998.9.28) 特許293-277976 平成9年9月26日(1997.9.26) 日本 (JP) EP(AT, BE, CH, CY, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), AU, BR, C A, CN, IL, JP, KR, NO, US	(71)出願人 わかもと製薬株式会社 東京都中央区日本橋區町1丁目5番3号 (72)発明者 鈴木 秀一 東京都中央区日本橋區町1丁目5番3号 わかもと製薬株式会社内 (72)発明者 小川 裕之 東京都中央区日本橋區町1丁目5番3号 わかもと製薬株式会社内 (72)発明者 正史 東京都中央区日本橋區町1丁目5番3号 わかもと製薬株式会社内 (74)代理人 井理士 中村 総 (外6名)
---	--	---

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 プリン骨格又はポリミジン骨格を有する抗ウイルス剤を含有する水性製剤

(57)【要約】

本発明は、ヘルペスウイルス等に起因する感染症に対す
る点眼薬、点鼻薬等の液剤として、プリン骨格又はポリ
ミジン骨格を有する抗ウイルス剤を有効成分とする生薬
的に容認されるpH領域における結晶の析出を防止した
水性製剤を提供することを目的とする。プリン骨格又は
ポリミジン骨格を有する抗ウイルス剤を有効成分とする
水性製剤において、結晶析出防止剤を用い、薬物を生薬
的に容認されるpH領域で溶解し、結晶の析出を防止し
た本発明の水性製剤により上記目的は達成される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 プリン骨格又はポリミジン骨格を有する抗ウイルス剤、又はその薬
学的に許容される塩、結晶析出防止剤及び水を含有する水性製剤。

【請求項2】 結晶析出防止剤がアセチルトリブトファン、サッカリン及びそれら
の薬学的に許容される塩の中から選ばれた少なくとも一種を含む請求項1に記載
の水性製剤。

【請求項3】 さらに結晶析出防止補助剤として水溶性高分子を加えた請求項1又
は2に記載の水性製剤。

【請求項4】 水溶性高分子がメチルセルロース及び／又はヒドロキシプロピルメ
チルセルロースである請求項3に記載の水性製剤。

【請求項5】 抗ウイルス剤がアシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン、イド
クスウリジン、トリフルオロチオチン、シトシンアラビノシド、プロモデオキシ
ウリジン、及び5-ヨード-2-デオキシシチジンからなる群から選ばれた少な
くとも一種を含む請求項1に記載の水性製剤。

【請求項6】 pHが3～10である請求項1～5のいずれか一項に記載の水性製
剤。

【請求項7】 さらに薬学的に許容し得る緩衝剤、等張化剤、保存剤及び安定化剤
の少なくとも1種を含む請求項1～6のいずれか一項に記載の水性製剤。

【請求項8】 水性製剤が点眼剤、点鼻剤、点耳剤、吸入剤、噴霧剤、内服液剤、
注射剤のいずれかである請求項1～7のいずれか一項に記載の水性製剤。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、フリン骨格又はポリミジン骨格を有する抗ウイルス薬を含有し、生理的に容認されるpHで調製される水性製剤に関するものである。

背景技術

アシクロビル、イドクスウリジンに代表されるフリン骨格又はポリミジン骨格を有する抗ウイルス剤は、ヘルペスウイルスに起因する感染症、即ち水痘症、ヘルペス性脳炎・髄膜炎、単純ヘルペス等及びサイトメガロウイルスに起因する感染症、後天性免疫不全症候群等の治療薬として有効な薬物である。

しかし、これらの抗ウイルス剤は水に難溶で、特に生理的pH領域において水に対する溶解度が非常に低いことが知られている。また、強いて水性製剤としても短時間で薬物の結晶が析出してくることが知られている。よって、生理的pH付近においてこれら抗ウイルス剤を水に溶解し、長期保存可能な水性製剤を調製することは非常に困難であった。

一方で、ヘルペスウイルス感染症の治療において、点眼剤、点鼻剤等の水性製剤に対する期待が高まっている。このように、生理的に容認されるpH付近においてこれら抗ウイルス剤を水に溶解し、長期保存可能な水性製剤が求められている。

このような現状を改善する試みとして、カルボン酸又はキレート剤等の安定化剤及び亜硫酸塩又はオキシカルボン酸等を含有し、pHを10～13に調整してアシクロビルを溶解する方法が開示されている（特開平7-247216号公報）。

また、特開平8-268892号公報では、アシクロビルの溶解補助剤としてポリビニルピロリドンを用いる方法を開示している。この中では、10%のポリビニルピロリドンを用いて0.2%アシクロビル水性製剤の調製が可能であることを示している。しかし、この中に記載されているように、アシクロビルの生理的pH付近での溶解度は0.14%であり、この技術による溶解性の向上は大きく望めない。

US 5472954号明細書には、シクロデキストリン誘導体とアシクロビ

ルを錯形成させ、溶解性を向上させる方法が開示されている。

Andrew X. Chenらの報告 (Pharm. Res., 1994年, 11(3), p398~401) には、ヌクレオシド誘導体であるアデニンの溶解方法としてトリブトフアンもしくは、サッカリンを用いることが記載されている。しかしながら、フリン骨格又はポリミジン骨格を有する抗ウイルス剤の溶解性に対する、トリブトフアンもしくはサッカリンの効果については具体的な記載はない。また、N-アセチルトリブトフアンについては何ら記載がない。さらに、溶解後の保存安定性についても何ら記載がない。

難溶性薬物の溶解方法として、N-アセチルトリブトフアンを用いてセファロスポリン誘導体、ピドンカルボン酸誘導体等を溶かす方法が開示されている（特開平8-143475号公報）。しかしながら、フリン骨格又はポリミジン骨格を有する抗ウイルス剤に対する溶解方法については何ら記載がない。また、溶解後の保存安定性についても何ら記載がない。

発明の開示

本発明は、アシクロビル、イドクスウリジンに代表されるフリン骨格又はポリミジン骨格を有する抗ウイルス剤を有効成分とし、結晶析出防止剤を含有する水性製剤に関するものである。より詳しくは、抗ウイルス剤と結晶析出防止剤としてN-アセチルトリブトフアン及び／又はサッカリン及びそれらの薬学的に許容される塩、さらに所望により結晶析出防止補助剤として水溶性高分子を含有する生理的に容認されるpH付近に調整された水性製剤に関するものである。

本発明の水性製剤は、フリン骨格又はポリミジン骨格を有する抗ウイルス剤が生理的に容認されるpH領域において水に溶解し、かつ保存中にこれら薬物の結晶析出が防止されているものである。

本発明の水性製剤は、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、吸入剤、噴霧剤、内服液剤、注射剤等として、ヘルペスウイルスに起因する感染症、即ち水痘症、ヘルペス性脳炎・髄膜炎、単純ヘルペス等及びサイトメガロウイルスに起因する感染症、後天性免疫不全症候群等の治療薬に用いることができる。

発明を実施するための最良の形態

本発明における水性製剤とは、薬物が水に溶解した澄明な水溶液の製剤を表す

。

本発明に用いるプリン骨格を有する抗ウイルス剤としては特に制限されないが、好ましくはアシクロビル (2-Amino-1, 9-dihydro-9-((2-hydroxyethoxy)methyl)-6H-purin-6-one)、ガンシクロビル (2-Amino-1, 9-dihydro-9-((2-hydroxy-1-(hydroxy-methyl)ethoxy)methyl)-6H-purin-6-one)、フアムシクロビル (2-(2-(2-Amino-9H-purin-9-yl)ethyl)-1, 3-propanediol diacetate ester)、バラシクロビル (L-Valine 2-((2-amino-1, 6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy)ethyl ester)、ペンシクロビル (2-Amino-1, 9-dihydro-9-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)butyl)-6H-purin-6-one)、ザナミビル (5-(Acetylamino)-4-(aminoiminomethyl)amino)-2, 6-anhydro-3, 4, 5-trideoxy-D-glycero-D-galactonon-2-enonic acid)、アデフォビルジボギシル (Adenovir dipivoxil) (2, 2-Dimethyl-propanoic acid ((2-(-6-amino-9H-purin-9-yl)ethoxy)methyl)-phosphinylidene) bis(oxyethylene)ester)、ロブカビル (Lobucavir) (2-Amino-9-((1R, 2R, 3S)-2, 3-bis(hydroxymethyl)-cyclobutyl)-1, 9-dihydro-6H-purin-6-one)、ジダノシン (2', 3'-Dideoxynosine)、ビダラビン (9- β -D-Arabinofuranosyl-9H-purin-6-amine)、イドクスウリジン (2'-Deoxy-5-iodo-uridine)、トリフルオロチロチミジン (α , α , α -Trifluoro-thymidine)、シトシンアラビノシド (4-Amino-1- β -D-arabinofuranosyl-2 (1H)-pyrim

idinone)、プロモデオキシウリジン (5-Bromo-2'-deoxyuridine)、5-ヨード-2-デオキシシチジン (5-Iodo-2-deoxycytidine)、ソリアジン (1- β -D-Arabinofuranosyl-5-((1E)-2-bromoethenyl)-2, 4(1H, 3H)-pyrimidinone)、シドフォビル (((1S)-2-(4-Amino-2-oxo-1 (2H)-pyrimidinyl)-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl)-phosphonic acid) 及びそれらの薬学的に許容される塩等で、特に好ましくはアシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン、イドクスウリジン、トリフルオロチロチミジン、シトシンアラビノシド、プロモデオキシウリジン、5-ヨード-2-デオキシシチジン及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。これら薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が例示できる。

本発明で用いるプリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤の濃度としては、0.01~3W/V%、好ましくは0.1~0.9W/V%である。尚、本明細書では、以降、特に断りがない限りW/V%を%と記載する。

抗ウイルス剤の濃度が0.01%より低い場合、十分な治療効果が望めないの好ましくない。また、抗ウイルス剤の濃度が3%より高い場合、薬物が水に完全に溶解せず水性製剤として調製できないので好ましくない。

結晶析出防止剤としてはフタル酸、N-アセチルトリプトファン、サッカリンもしくは、それらの薬学的に許容される塩を用いることができるが、好ましくはN-アセチルトリプトファン、サッカリンもしくは、それらの薬学的に許容される塩である。

N-アセチルトリプトファンは、光学異性体であるD-, L-, DL-体のいずれを用いてもよく、それらの薬学的に許容される塩を用いてもよい。これら薬学的に許容される塩としてはナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が例示できる。

また、サッカリンについても同様にその薬学的に許容される塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等を用いてもよい。

サッカリンとしては大東化学 (株)、大和化成 (株)、大洋化学工業 (株) から、サッカリンナトリウムとしては富士アミドケミカル (株)、大東化学 (株)、大和化成 (株)、大洋化学工業 (株)、田辺製薬 (株) から市販されており容易に入手可能である。

これら N-アセチルトリアクトファン、サッカリン、もしくはそれらの薬学的に許容される塩は単独で用いてもよいが、併用して用いる方が相乗的な効果が得られより好ましい。

N-アセチルトリアクトファンもしくはその薬学的に許容される塩の使用濃度は通常 0.1~3.5% で用いられ、好ましくは 1~2.0%、より好ましくは 1~1.0% である。サッカリンもしくはその薬学的に許容される塩の使用濃度は通常 0.1~6.8%、好ましくは 1~2.0%、より好ましくは 1~1.0% である。サッカリンもしくは N-アセチルトリアクトファンの濃度が 0.1% より低い場合、薬物が水に完全に溶解せず水性製剤として調製できないので好ましくない。また、N-アセチルトリアクトファンの濃度が 3.5% もしくはサッカリンの濃度が 6.8% より高い場合、これら結晶析出防止剤が水に溶けないので好ましくない。

上記の結晶析出防止剤と、結晶析出防止補助剤としての水溶性高分子を併用する場合、相乗的な効果が得られより好ましい。これら水溶性高分子としては特に限定されないが、好ましくは、メチルセルローズ、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、キトサン及びそれらの薬学的に許容される塩などが挙げられる。

コンドロイチン硫酸もしくはヒアルロン酸、アルギン酸、カルボキシビニルポリマーの薬学的に許容される塩としてはナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が例示できる。キトサンの薬学的に許容される塩としては塩酸塩、硫酸塩等が例示できる。

メチルセルローズはメトローズ (登録商標) SM として信越化学工業 (株)、メトセル A としてダウ・ケミカル日本 (株)、マーボローズ M として松本油脂製薬 (株) から市販されており容易に入手可能である。ヒドロキシプロピルメチルセルローズはメトローズ (登録商標) 90SH, 65SH, 60SH; TC-5

として信越化学工業 (株)、メトセル K, F, E としてダウ・ケミカル日本 (株)、マーボローズとして松本油脂製薬 (株) から市販されており容易に入手可能である。ポリビニルアルコールとしてはゴーセノールとして日本合成化学工業 (株)、信越ポバールとして信越化学工業 (株)、電化 PVA として電気化学工業 (株)、クラレ PVA として (株) クラレ、ユニチカポバールとしてユニチカ (株) から市販されており容易に入手可能である。ポリエチレングリコールは日曹ポリエチレングリコール #200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000, 6000, 20000 として日本曹達 (株)、マクロゴール 200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000, 6000, 20000 としてライオン (株)、第一製薬工業 (株)、旭電化工業 (株)、三洋化成工業 (株)、日本油脂 (株) から市販されており容易に入手可能である。さらに、マクロゴール 200 は東邦化学工業 (株)、マクロゴール 400 及び 4000 は丸石製薬 (株) から市販されており容易に入手可能である。コンドロイチン硫酸はコンドロイチン硫酸ナトリウムとして科研製薬 (株)、生化学工業 (株) から市販されており容易に入手可能である。ヒアルロン酸はヒアルロン酸ナトリウムとして岩瀬コスファ (株)、日光ケミカルズ (株)、チッソ (株)、木村産業 (株) から市販されており容易に入手可能である。アルギン酸はアルギン酸として君津化学工業 (株)、富士化学工業 (株)、三栄源エフ・エフ・アイ (株) より市販されており、アルギン酸ナトリウムはギミツアルギンとして君津化学工業 (株)、ダツケアルギンとして紀文フードケミツア (株)、テキサミッドとしてヘンケル白水 (株)、味の素 (株) から市販されており容易に入手可能である。ポリビニルピロリドンはポリビニルピロリドン K25, K30, K90 がコリドン (登録商標) としてビーエーエヌエフジャパン (株)、アラスドンとして ISF (株)、五協産業 (株) から市販されており容易に入手可能である。カルボキシビニルポリマーはカーボポールとして B F Goodrich/中外貿易 (株)、ジュンロンとして日本純薬 (株)、ハイビスワコーとして和光純薬工業 (株) から市販されており容易に入手可能である。この中でも特に好ましくは、メチルセルローズ、ヒドロキシプロピルメチルセルローズである。

これら高分子の使用濃度としては特に限定されないが、2～1000mPa・s程度の粘度が得られる濃度が好ましく、より好ましくは2～300mPa・s程度の粘度、特に好ましくは、5～50mPa・s程度の粘度が得られる濃度である。例えば、メチルセルロースとして信越化学工業（株）社製のメトロース（登録商標）SM-15を用いた場合は0.2～3%程度、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとして信越化学工業（株）製のメトロース（登録商標）60SH 50を用いた場合には0.5～2%程度、ポリビニルアルコールとしてポリビニルアルコール1000（部分けん化型）を用いた場合には1～5%程度、生化学工業（株）社製のロンドロイチン硫酸ナトリウムを用いた場合には1.5～5%程度が望ましい。

本発明の水性製剤のpHとしては、3～10であり、好ましくは粘膜での刺激性、腐食性の少ない、5.5～8.0である。

本発明の水性製剤は、必要に応じ、緩衝剤、保存剤、安定化剤、等張化剤等を加えてもよい。

上記緩衝剤としては、通常製剤学的に使用されるものであれば特に限定されず、例えば、酢酸、リン酸、ホウ酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、炭酸、アミノ酸類及びそれらの薬学的に許容される塩等を挙げることができる。アミノ酸類としてはアスパラギン酸、アルギニン、グリシン、グルタミン酸等が挙げられる。

上記保存剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン等の四級アンモニウム塩、クロロブタノール、プロピレングリコール、ベンジルアルコール等のアルコール類、フェノール、クレゾール、パラオキシ安息香酸エステル類等のフェノール性物質、安息香酸、デヒドロ酢酸、ソルビン酸、亜硫酸等の酸性物質又はその薬学的に許容される塩類等を挙げることができる。

上記安定化剤としては、亜硝酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、酢酸トコフェロール、アスコルビン酸等の抗酸化剤、エチレンジアミン四酢酸、クエン酸及びそれらの金属塩等のキレート物質などが例示できる。

上記等張化剤としては例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ホウ酸、ホウ砂、グリセリン、プロピレングリコール、ブドウ糖、キシリトール、マンニトール

ル等を挙げることができる。

本発明の製法は種々の公知の調製法が利用可能であるが、例えばメチルセルロースを熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリアップアン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合する。次に、水酸化ナトリウムを添加し、構成成分が全部溶解するまで攪拌する。必要なら40℃程度まで加温してもよい。この液に塩酸を少量ずつ加えて、所望のpHに調整し、水を加えてメスアップする。必要なら各種の添加剤、例えば緩衝剤、等張化剤、塩及び保存剤を加えることができる。

本発明の水性製剤はメンブランによるろ過滅菌、間欠滅菌法等による滅菌処理を施すことができる。

また、本発明の水性製剤をプラスチック製点眼瓶に充填し、点眼剤として用いることができる。これを点眼剤として長期にわたり保存するために、脱酸素剤（例えば、エージレス（登録商標）、三菱瓦斯化学（株））とともにポリエチレンフィルムとアルミ箔のラミネート袋にピロー包装しても良い。

水性製剤をプラスチック製滴瓶に充填し、点耳剤として用いることができる。これを点耳剤として長期にわたり保存するために、脱酸素剤（例えば、エージレス（登録商標）、三菱瓦斯化学（株））とともにポリエチレンフィルムとアルミ箔のラミネート袋にピロー包装しても良い。

水性製剤を鼻用定量噴霧器に充填し、点鼻剤として用いることができる。これを点鼻剤として長期にわたり保存するために、脱酸素剤（例えば、エージレス（登録商標）、三菱瓦斯化学（株））とともにポリエチレンフィルムとアルミ箔のラミネート袋にピロー包装しても良い。

水性製剤をアンプルに充填後焼閉し、注射剤（静脈注射、動脈注射、皮下注射、皮内注射、筋肉内注射、脊髓腔内注射、腹腔内注射、眼内注射等）、内服液剤、吸入剤、噴霧剤として用いることができる。これを用法に応じて内服液剤の場合はプラスチック製薬瓶、吸入剤の場合は電動式ネブライザー、噴霧剤の場合はアトマイザー等に充填して用いられる。

実施例

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明は、これらによ

り何ら限定されるものではない。

実施例 1

N-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン及びアジクロビルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

実施例 2

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチル-L-トリプトファン、アジクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

実施例 3

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でサッカリン、アジクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

実施例 4

N-アセチル-L-トリプトファン、アジクロビルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

実施例 5

サッカリン、アジクロビルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

比較例 1

40℃程度に加熱しながら、アジクロビルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、アジクロビルが完全に溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

比較例 2

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でアジクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加熱下で攪拌しながらアジクロビルが完全に溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

上記で調製したアジクロビル水性製剤を5 mlアンフルに充填後閉鎖した。それらを7℃、25℃、40℃で約一ヶ月間保存し、安定性を検討した。安定性の検討は、保存後におけるアジクロビルの結晶析出の有無を観察することで行った。その結果を表1に示した。

表 1

処方	pH	MC(%)	NAT(%)	SC(%)	ACV(%)	7℃			25℃		40℃	
						3日	5日	4週	4週	4週	4週	4週
実施例 1	8.0	-	2.5	3	0.3	○	○	○	○	○	○	○
実施例 2	8.0	2	2.5	-	0.3	○	○	○	○	○	○	○
実施例 3	8.0	2	-	3	0.3	○	○	○	○	○	○	○
実施例 4	8.0	-	5	-	0.3	○	○	○	○	○	○	○
実施例 5	8.0	-	-	6	0.3	○	○	○	○	○	○	○
比較例 1	8.0	-	-	-	0.3	×	×	×	×	×	×	△
比較例 2	8.0	4	-	-	0.3	×	×	×	×	×	×	△

ACV: アシクロビル ○: 透明な溶液
MC: メチルセルローズ ×: 結晶析出
NAT: N-アセチルトリプトファン △: 微小異物
SC: サッカリン

表 1 の比較例 1 のように結晶析出防止剤を添加していないアシクロビルの水溶液と比較して、N-アセチルトリプトファン、サッカリンを添加した実施例 4、5 において、アシクロビルの結晶の析出が防止され、結晶析出防止剤の効果が認められた。また、比較例 2 のように、メチルセルローズ単独添加での結晶析出防止効果は認められず、結晶が析出した。実施例 4、5 及び比較例 2 に示した、N-アセチルトリプトファン、サッカリン、メチルセルローズそれぞれを単独で添加した場合に対し、実施例 1、2、3 のように、各々その 1/2 を併用して添加した場合の方が、何れも結晶の析出がより防止されていた。これは、N-アセチルトリプトファン、サッカリン、メチルセルローズを併用して用いることにより、相乗効果が得られることを示している。

実施例 6-7

アシクロビルと、N-アセチルトリプトファンまたはサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1 N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1 N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

実施例 8-16

メチルセルローズ (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でアシクロビルと、N-アセチルトリプトファン及び/またはサッカリンを加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1 N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1 N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

実施例 17

メチルセルローズ (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でアシクロビル、N-アセチルトリプトファン、サッカリンを加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1 N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1 N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 5.5 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

実施例 18

メチルセルローズ (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチルトリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1 N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1 N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

比較例 3

アシクロビルに蒸留水を加え、40℃加温下で攪拌しながら、アシクロビルが完全に溶解するまで 0.1 N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1 N 塩酸で溶解した、トリプトファンを加え、さらに 0.1 N 塩酸水溶液を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

上記で調製したアシクロビル水性製剤を 5 ml アンブルに充填後密閉した。それらを 7℃、25℃、40℃で約一ヶ月間保存し、安定性を検討した。安定性の検討は、保存後におけるアシクロビルの結晶析出の有無を観察することで行った。

。その結果を表2に示した。

表2

処方	pH	MC(%)	NAT(%)	SC(%)	備考	ACV (%)				調製時	7°C	25°C	40°C
						0.3	0.5	0.7	0.9		4週	4週	4週
実施例6	8.0	—	5	—		●				○	×	○	○
実施例7	8.0	—	—	5		●				○	×	○	○
実施例8	8.0	2	5	—		●				○	○	○	○
実施例9	8.0	2	20	—				●		○	○	○	○
実施例10	8.0	2	—	10		●				○	○	○	○
実施例11	8.0	2	—	20				●		○	○	○	○
実施例12	8.0	2	1	5		●				○	○	○	○
実施例13	8.0	2	5	1			●			○	○	○	○
実施例14	8.0	2	5	5				●		○	○	○	○
実施例15	8.0	2	5	10					●	○	○	○	○
実施例16	8.0	2	10	5					●	○	○	○	○
実施例17	5.5	2	5	5			●			○	○	○	○
実施例18	8.0	2	10	5	NAT(DL-form)				●	○	○	○	○
比較例3	8.0	—	—	—	トリプトファン 5%	●				×	×	×	×

ACV: アシクロビル
MC: メチルセルロース

NAT: N-アセチルトリプトファン
SC: サッカリン

○: 透明な溶液
×: 結晶析出
△: 微小異物

表2の実施例6に、N-アセチルトリプトファンを結晶析出防止剤として添加した例を示した。それと比較して、比較例3ではN-アセチルトリプトファンの代わりにトリプトファンを用いたが、アシクロビルもしくはトリプトファンが水

に溶解せず、水性製剤として調製ができなかった。

また、実施例8のように、実施例6にメチルセルロースをさらに添加することで、結晶析出防止効果を高めることができた。そして、実施例9、11のように、結晶析出防止剤を20%用いることでアシクロビルが0.7%でも結晶析出の防止が可能になった。

また、実施例17に示したように、本発明の水性製剤はpHが5.5でも保存が可能であることが示された。

さらに、実施例16と実施例18より、用いるN-アセチルトリプトファンの効果はその光学異性体の種類によらないことが示された。

実施例19

N-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン及びアシクロビルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

実施例20

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業（株）社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が透明になった時点でN-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

実施例21

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトロース（登録商標）60SH 50：信越化学工業（株）社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が透明になった時点でN-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

実施例22

ポリビニルアルコール（ポリビニルアルコール1000：和光純薬工業（株）

社製）を熱水に溶解後、N-アセチル- ϵ -トリブトファン、サッカリン、アシクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

実施例 23

ポリエチレングリコール（ポリエチレングリコール4000：和光純薬工業（株）社製）を水に溶解後、N-アセチル- ϵ -トリブトファン、サッカリン、アシクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

実施例 24

コンドロイチン硫酸ナトリウム（生化学工業（株）社製）を水に溶解後、N-アセチル- ϵ -トリブトファン、サッカリン、アシクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

実施例 25

ヒアルロン酸ナトリウム（ヒアルロンサンHA-Q：キュービー（株）社製）を熱水に溶解後、N-アセチル- ϵ -トリブトファン、サッカリン、アシクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

実施例 26

アルギン酸ナトリウム（和光純薬工業（株）社製）を水に溶解後、N-アセチル- ϵ -トリブトファン、サッカリン、アシクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に

調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

実施例 27

ポリビニルピリドン（ポリビニルピリドン）を温水に溶解後、N-アセチル- ϵ -トリブトファン、サッカリン、アシクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

実施例 28

カルボキシビニルポリマー（ハイビスワコー103：和光純薬工業（株）社製）、N-アセチル- ϵ -トリブトファン、サッカリン及びアシクロピルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

実施例 29

N-アセチル- ϵ -トリブトファン、サッカリン及びアシクロピルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に溶解するまで0.1N塩酸を添加したキトサン（キトサン10：和光純薬工業（株）社製）溶液を加え、さらに0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

比較例 4

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業（株）社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でアシクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アシクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

比較例 5

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトロース（登録商標）60SH 5

0：信越化学工業（株）社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でアジクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アジクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

比較例 6

ポリビニルアルコール（ポリビニルアルコール1000：和光純薬工業（株）社製）を熱水に溶解後、アジクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アジクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

比較例 7

ポリエチレングリコール（ポリエチレングリコール4000：和光純薬工業（株）社製）を水に溶解後、アジクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アジクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

比較例 8

コンブロイチン硫酸ナトリウム（生化学工業（株）社製）を水に溶解後、アジクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アジクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

比較例 9

ヒアルロン酸ナトリウム（ヒアルロンサンHA-Q：キュービー（株）社製）を熱水に溶解後、アジクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アジクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

比較例 10

アルギン酸ナトリウム（和光純薬工業（株）社製）を水に溶解後、アジクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アジクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

比較例 11

ポリビニルピリドン（ポリビニルピリドン）を熱水に溶解後、アジクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アジクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

比較例 12

40℃程度に加温しながら、カルボキシビニルポリマー（ハイビスワコー103：和光純薬工業（株）社製）、アジクロピルに蒸留水を加え、均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アジクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

比較例 13

40℃程度に加温しながらアジクロピルに蒸留水を添加した。次に、攪拌しながら、アジクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸で溶解したキトサン（キトサン10：和光純薬工業（株）社製）を加え、さらに0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

上記で調製したアジクロピル水性製剤を5mlアンフルに充填後熔閉した。それらを7℃、25℃、40℃で約一ヶ月間保存し、安定性を検討した。安定性の検討は、保存後におけるアジクロピルの結晶析出の有無を観察することで行った。その結果を表3に示した。

表 3

処方	pH	MAT (%)	SC (%)	水溶性高分子 (%)	ACV (%)	7°C		25°C		40°C	
						1週	4週	1週	4週	1週	4週
実施例19	8.0	5	1		0.3	×	×	×	×	×	×
実施例20	8.0	5	1	MC SM-15	2	○	○	○	○	○	○
実施例21	8.0	5	1	HPMC 60SH50	2	○	○	○	○	○	○
実施例22	8.0	5	1	PVA1000	2	○	○	○	○	○	○
実施例23	8.0	5	1	PEG4000	5	○	×	○	×	○	○
実施例24	8.0	5	1	コトニチン硫酸Na	2	○	○	○	○	○	○
実施例25	8.0	5	1	ヒドロキシNa	1	○	○	○	○	○	○
実施例26	8.0	5	1	7H ₂ N ⁺ Na	2	○	△	○	△	○	○
実施例27	8.0	5	1	PVP-K25	3	○	○	○	○	○	○
実施例28	8.0	5	1	加糖キチン ² Na ⁺ Na ⁻	0.01	○	×	○	×	○	○
実施例29	5.0	5	1	キチン	1	○	○	○	○	○	○
比較例4	8.0	—	—	MC SM-15	2	×	×	×	×	×	△
比較例5	8.0	—	—	HPMC 60SH50	2	×	×	×	×	×	○
比較例6	8.0	—	—	PVA1000	2	×	×	×	×	×	○
比較例7	8.0	—	—	PEG4000	5	×	×	×	×	×	△
比較例8	8.0	—	—	コトニチン硫酸Na	2	×	×	×	×	×	○
比較例9	8.0	—	—	ヒドロキシNa	1	×	×	×	×	×	○
比較例10	8.0	—	—	7H ₂ N ⁺ Na	2	×	×	×	×	×	×
比較例11	8.0	—	—	PVP-K25	3	×	×	×	×	×	○
比較例12	8.0	—	—	加糖キチン ² Na ⁺ Na ⁻	0.01	×	×	×	×	×	○
比較例13	5.0	—	—	キチン	1	×	×	×	×	×	△

MC: メチルセルロース ○: 透明な溶液

HPMC: ヒドロキシメチルセルロース ×: 結晶析出

PVA: ポリビニルアルコール △: 微小異物

PEG: ポリエチングリコール

PVP: ポリビニルピロリドン

表3の比較例に示したように、用いた水溶性高分子のいずれにおいても、単独での結晶析出防止効果は認められなかった。しかし、結晶析出防止剤（N-アセチルトリアミン、サッカリン）と併用して用いることにより、水溶性高分子の種類により効果の程度は異なるものの、いずれも実施例19の結晶析出防止剤のみを添加した処方と比較して、水溶性高分子の添加効果が認められた。

実施例 3 0

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業（株）社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチル-DL

トリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液にホウ酸、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム（EDTAナトリウム）、塩化ベンザルコニウムを添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

実施例 3 1

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業（株）社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチル-DLトリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液にホウ酸、パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルのプロピレングリコール予製液（100倍）を添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

実施例 3 2

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業（株）社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチル-DLトリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液にホウ酸、クロロブタノールを添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

実施例 3 3

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業（株）社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチル-DLトリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液にクロロブタノールを添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

上記で調製したアシクロビル水性製剤を5mlアンブルに充填後密閉した。そ

れらを7℃、25℃、40℃で約一ヶ月間保存し、安定性を検討した。安定性の検討は、保存後におけるアジクロピルの結晶析出の有無を観察することで行った。その結果を表4に示した。

表4

	実施例30	実施例31	実施例32	実施例33
アジクロピル	0.3	0.3	0.3	0.5
N-アセチルトリプタテン	3.0	3.0	3.0	5.8
サッカリン	0.6	0.6	0.6	1.2
メチルセルロース	0.5	0.5	0.5	0.5
ホウ酸	0.1	0.1	—	—
EDTA	0.005	—	—	—
塩化ベンザルコニウム	0.005	—	—	—
クロビシクアリコール	—	1.0	—	—
メチルパラベン	—	0.026	—	—
プロピルパラベン	—	0.014	—	—
クロロクマール	—	—	0.5	0.5
pH	8.0	5.5	5.5	5.5
7℃	4週	○	○	○
25℃	4週	○	○	○
40℃	4週	○	○	○

注)

表示量:W/V%

○: 透明な溶液

×: 結晶析出

△: 微小異物

表4の実施例30-32に示したように、塩化ベンザルコニウム、パラベン、クロロクマール等の代表的な防腐剤を添加した処方においても、各温度いずれも結晶の析出は認められず、良好な保存安定性を示した。また、実施例33に示したように、クロロクマールを添加した処方においてアジクロピルの濃度を高くした場合でも、結晶析出は認められず、良好な保存安定性を示した。実施例30-33に示したいずれの処方も十分な防腐力を示した。

実施例34

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) 2gを熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリプタテン10g、サッカリン5g、ガンシクロピル0.9gを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

調製したガンシクロピル水溶液を5mlアンプルに充填後密閉した。サンプルは7℃、25℃、40℃で一ヶ月間保存し、安定性を検討した。安定性の検討はガンシクロピルの結晶析出の有無を観察することで行った。その結果を表5に示した。

薬物をアジクロピルからガンシクロピルに変えても、本発明の水溶性製剤は薬物の結晶析出が認められず、安定に保存が可能であることが示された。

ガンシクロピル	0.9g
N-アセチルトリプタテン	10g
サッカリン	5g
メチルセルロース	2g
0.1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	100ml

表5

保存条件	性状
調製直後	透明な溶液
7℃, 1月	変化なし
25℃, 1月	変化なし
40℃, 1月	変化なし

実施例35

ピダラビン、N-アセチルトリプタテン及びサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

実施例36

イブダスウリジン、N-アセチルトリプタテン及びサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

実施例 37

トリフルオロロジン、N-アセチル- γ -トリブトリアン及びサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

実施例 38

シトシンアラビノシド、N-アセチル- γ -トリブトリアン及びサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

実施例 39

プロモデオキシウリジン、N-アセチル- γ -トリブトリアン及びサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

実施例 40

5-ヨード-2-デオキシシチジン、N-アセチル- γ -トリブトリアン及びサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

比較例 14

ビダラビンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

比較例 15

イドクスウリジンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

比較例 16

トリフルオロロジンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

比較例 17

シトシンアラビノシドに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

比較例 18

プロモデオキシウリジンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

比較例 19

5-ヨード-2-デオキシシチジンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100 mlとした。

上記で調製した水性製剤を5 mlアンフルに充填後密閉した。それらを7℃で14日間保存し、安定性を検討した。安定性の検討は、保存後におけるアシクロビルの結晶析出の有無を観察することで行った。その結果を表6に示した。

表6

処方	pH	MAT (%)	SC (%)	抗ウイルス剤		7°C		
				薬物名	濃度 (%)	3日	7日	14日
実施例35	8.0	5	1	ヒタキレン	0.1	○	○	○
実施例36	8.0	5	1	イノカリン	0.3	○	○	○
実施例37	8.0	5	1	リゾリホキシジン	5.0	○	○	○
実施例38	8.0	5	1	シシカレン	5.0	○	○	○
実施例39	8.0	5	1	ブレイブ	5.0	○	○	○
実施例40	8.0	5	1	5-ヨート-2-ブチル	2.5	○	○	○
比較例14	8.0	—	—	ヒタキレン	0.1	×	×	×
比較例15	8.0	—	—	イノカリン	0.3	×	×	×
比較例16	8.0	—	—	リゾリホキシジン	5.0	○	○	×
比較例17	8.0	—	—	シシカレン	5.0	○	○	×
比較例18	8.0	—	—	ブレイブ	5.0	×	×	×
比較例19	8.0	—	—	5-ヨート-2-ブチル	2.5	×	×	×

MAT: N-アセチルトリプトファン

○: 透明な溶液

SC: サッカリン

×: 結晶析出

△: 微小異物

表6の実施例35-40に挙げたいずれの薬物においても、結晶析出防止剤を添加していない比較例14-19と比べて結晶の析出が抑制され、保存安定性が向上することが示された。

これにより、アジクロビル、ガンシクロビル以外のプリン骨格を有する抗ウイルス剤や、イボクスウリジン等のピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤においても、本発明の水溶性結晶の析出が防止され、安定に保存可能であることが示された。

製剤例1

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) 5 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリプトファン5.8 g、サッカリン1.2 g、アジクロビル5 gを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加する。この液にε-アミノカプロン酸5 g、クロロブタノール5 gを添加し、0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸

留水を加えて1000 mlとした。これを孔径0.22 μmのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、点眼ボトルに充填し、0.5%アジクロビル点眼液とした。

アジクロビル	5 g
N-アセチルトリプトファン	5.8 g
サッカリン	1.2 g
メチルセルロース	5 g
ε-アミノカプロン酸	5 g
クロロブタノール	5 g
0.1 N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1 N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量

計 1000 ml

製剤例2

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) 5 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリプトファン3.0 g、サッカリン6 g、アジクロビル3 gを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液にホウ酸1 g、パラオキシ安息香酸メチル0.26 g、パラオキシ安息香酸フロビル0.14 gを添加し、0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸留水を加えて1000 mlとした。これを孔径0.22 μmのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、点眼ボトルに充填し、0.3%アジクロビル点眼液とした。

アジクロビル	3 g
N-アセチルトリプトファン	3.0 g
サッカリン	6 g
メチルセルロース	5 g
ホウ酸	1 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.26 g

パラオキシ安息香酸プロピル	0.14 g
0.1 N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1 N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	1000 ml

製剤例 3

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) 5 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリプトファン50 g、サッカリン50 g、アシクロビル7 gを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液にホウ酸1 g、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム (EDTAナトリウム) 0.06 g、塩化ベンザルコニウム0.05 gを添加し、0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて1000 mlとした。これを孔径0.22 μ mのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、点眼ボトルに充填し、0.7%アシクロビル点眼液とした。

アシクロビル	7 g
N-アセチルトリプトファン	50 g
サッカリン	50 g
メチルセルロース	5 g
ホウ酸	1 g
EDTAナトリウム	0.06 g
塩化ベンザルコニウム	0.05 g
0.1 N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1 N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	1000 ml

製剤例 4

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) 20 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチル

トリプトファン58 g、サッカリン12 g、アシクロビル5 gを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液にホウ酸1 g、パラオキシ安息香酸メチル0.26 g、パラオキシ安息香酸プロピル0.14 gを添加し、0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸留水を加えて1000 mlとした。これを孔径0.22 μ mのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、鼻用定量噴霧器に充填し、0.5%アシクロビル点鼻液とした。

アシクロビル	5 g
N-アセチルトリプトファン	58 g
サッカリン	12 g
メチルセルロース	20 g
ホウ酸	1 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.26 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.14 g
0.1 N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1 N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	1000 ml

製剤例 5

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) 20 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリプトファン50 g、サッカリン10 g、アシクロビル3 gを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液にホウ酸1 g、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム (EDTAナトリウム) 0.06 g、塩化ベンザルコニウム0.05 gを添加し、0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて1000 mlとした。これを孔径0.22 μ mのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、滴瓶に充填し、0.3%アシクロビル点耳液とした。

アシクロビル	3 g
--------	-----

N-アセチルトリアクトラン	50 g
サッカリン	10 g
メチルセルロース	20 g
ホウ酸	1 g
EDTAナトリウム	0.06 g
塩化ベンザルコニウム	0.05 g
0.1 N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1 N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	1000 ml

製剤例 6

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株))

社製) 20 gを熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリアクトラン50 g、サッカリン50 g、アシクロビル5 gを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム2 g、パラオキシ安息香酸メチル0.26 g、パラオキシ安息香酸プロピル0.14 gを添加し、0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸留水を加えて1000 mlとした。これを孔径0.22 μ mのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、電動式ネプライザーに充填し、0.5%アシクロビル吸入剤とした。

アシクロビル	5 g
N-アセチルトリアクトラン	50 g
サッカリン	50 g
メチルセルロース	20 g
クエン酸ナトリウム	2 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.26 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.14 g
0.1 N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1 N塩酸水溶液	適量

蒸留水	適量
-----	----

計	1000 ml
---	---------

製剤例 7

メチルセルロース (メトロース SM-15: 信越化学社製) 20 gを熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリアクトラン100 g、サッカリン50 g、アシクロビル9 gを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム2 g、パラオキシ安息香酸メチル0.26 g、パラオキシ安息香酸プロピル0.14 gを添加し、0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸留水を加えて1000 mlとした。これを孔径0.22 μ mのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、アトマイザーに充填し、0.9%アシクロビル噴霧剤とした。

アシクロビル	9 g
N-アセチルトリアクトラン	100 g
サッカリン	50 g
メチルセルロース	20 g
クエン酸ナトリウム	4.4 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.26 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.14 g
0.1 N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1 N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	1000 ml

製剤例 8

メチルセルロース (メトロース SM-15: 信越化学社製) 20 gを熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でサッカリン100 g、アシクロビル3 gを加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム2 g、パラオキシ安息香酸エチルエステル5%予製液0.1 ml (3.6 v/v

%エタノール溶液)を添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸留水を加えて1000mlとした。これを孔径0.22 μ mのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、アンプルに充填閉し、0.3%アシクロピル内服剤とした。

アシクロピル	3 g
サッカリン	100 g
メチルセルロース	20 g
クエン酸ナトリウム	2 g
パラオキシ安息香酸エチルエステル	0.5 g
0.1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量

計 1000ml

製剤例9

メチルセルロース (メトロースSM-15:信越化学社製) 20gを熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリプトファン100g、アシクロピル5gを加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム5gを添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて1000mlとした。これを孔径0.22 μ mのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、アンプルに充填閉し、0.5%アシクロピル注射剤とした。

アシクロピル	5 g
N-アセチルトリプトファン	100 g
メチルセルロース	20 g
クエン酸ナトリウム	5 g
0.1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量

計 1000ml

製剤例10

メチルセルロース (メトロースSM-15:信越化学社製) 20gを熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリプトファン50g、サッカリン50gアシクロピル5gを加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム5gを添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて1000mlとした。これを孔径0.22 μ mのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、アンプルに充填閉し、0.5%アシクロピル注射剤とした。

アシクロピル	5 g
N-アセチルトリプトファン	50 g
サッカリン	50 g
メチルセルロース	20 g
クエン酸ナトリウム	5 g
0.1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量

計 1000ml

製剤例11

メチルセルロース (メトロースSM-15:信越化学社製) 20gを熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリプトファン100g、ガンシクロピル5gを加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム2.5gを添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて1000mlとした。これを孔径0.22 μ mのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、アンプルに充填閉し、0.5%ガンシクロピル眼内注射剤とした。

ガンシクロピル 5 g

N-アセチルトリアクトアン	100 g
メチルセルロース	20 g
クエン酸ナトリウム	2.5 g
0.1 N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1 N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	1000 ml

製剤例 12

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) 20 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリアクトアン50 g、サッカリン10 g、イボクスウリジン3 gを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加する。この液にホウ酸1 g、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム (EDTAナトリウム) 0.06 g、塩化ベンザルコニウム0.05 gを添加し、0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて1000 mlとした。これを孔径0.22 μ mのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、点眼ボトルに充填し、0.3%イボクスウリジン点眼液とした。

イボクスウリジン	3 g
N-アセチルトリアクトアン	50 g
サッカリン	10 g
メチルセルロース	20 g
ホウ酸	1 g
EDTAナトリウム	0.06 g
塩化ベンザルコニウム	0.05 g
0.1 N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1 N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	1000 ml

製剤例 13

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) 20 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリアクトアン50 g、サッカリン10 g、トリフルオロチミジン2.5 gを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1 N水酸化ナトリウムを添加する。この液にホウ酸1 g、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム (EDTAナトリウム) 0.06 g、塩化ベンザルコニウム0.05 gを添加し、0.1 N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて1000 mlとした。これを孔径0.22 μ mのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、点眼ボトルに充填し、2.5%トリフルオロチミジン点眼液とした。

トリフルオロチミジン	2.5 g
N-アセチルトリアクトアン	50 g
サッカリン	10 g
メチルセルロース	20 g
ホウ酸	1 g
EDTAナトリウム	0.06 g
塩化ベンザルコニウム	0.05 g
0.1 N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1 N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	1000 ml

産業上の利用の可能性

本発明により、アジクロビル、イボクスウリジンに代表されるプリン骨格又はプリンジン骨格を有する抗ウイルス剤を有効成分とする水性製剤が生理的に容認されるpH付近において調製できる。本発明の水性製剤は、抗ウイルス剤と結晶析出防止剤としてN-アセチルトリアクトアン及び／又はサッカリン及びそれらの薬学的に許容される塩、さらに所望により結晶析出防止補助剤として水溶性高分子を含有し、生理的に容認されるpH付近での調製及び保存が可能である。

本発明の水溶性製剤は、プリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤が生理的に容認される pH 領域において水に溶解し、かつ保存中にこれら薬物の結晶析出が防止されているものである。

本発明の水溶性製剤は、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、吸入剤、噴霧剤、内服液剤、注射剤等として、ヘルペスウイルスに起因する感染症、即ち水痘症、ヘルペス性脳炎・髄膜炎、単純ヘルペス等及びサイトメガロウイルスに起因する感染症、後天性免疫不全症候群等の治療薬に用いることができる。

【手続補正書】 特許協力条約第 34 条補正の写し提出書

【提出日】 平成 11 年 4 月 16 日 (1999. 4. 16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 特許請求の範囲

【補正方法】 変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (補正後) プリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤、又はその薬学的に許容される塩、水溶性高分子及びアセチルトリブトファンを含む有する水溶性製剤。

【請求項 2】 (補正後) プリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤、又はその薬学的に許容される塩、水溶性高分子、アセチルトリブトファン及びサッカリンを含む有する水溶性製剤。

【請求項 3】 (補正後) 水溶性高分子がメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、キトサンからなる群から選ばれた少なくとも一種である請求項 1 又は 2 に記載の水溶性製剤。

【請求項 4】 (補正後) 水溶性高分子がメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コンドロイチン硫酸からなる群から選ばれた少なくとも一種である請求項 1 又は 2 に記載の水溶性製剤。

【請求項 5】 (補正後) 水溶性高分子がメチルセルロース及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選ばれた少なくとも一種である請求項 1 又は 2 に記載の水溶性製剤。

【請求項 6】 (補正後) 抗ウイルス剤がアシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン、イドクスウリジン、トリフルオロチオチン、シトシンアラビノシド、プロモデオキシウリジン、及び 5-ヨード-2-デオキシシチジンからなる群から選ばれた少なくとも一種を含む請求項 1 又は 2 に記載の水溶性製剤。

【請求項7】 (補正後) D Hが5. 5～8. 0である請求項1又は2に記載の水

性製剤。

【請求項8】 削除

【国際調査報告】

国際調査報告		国際出版番号 PCT/JP98/04333	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl. A61K1/00, A61K31/52, A61K31/08, A61K47/28			
B. 審査を行った分類 (国際特許分類 (IPC))			
審査を行った最小単位資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl. A61K1/00, A61K31/52, A61K31/08, A61K47/28			
最小単位資料以外の資料で審査を行った分類に含まれるもの			
国際審査で使った電子データベース (データベースの名称、審査に使用した用典)			
CA (STN)			
C. 指定する国と認められる国			
引用文献の カテゴリ*	引用文献名、及び一部の断片が記載するときは、その記載する箇所の表示	審査する 請求の範囲の番号	
X A	1. P. 8-26 (8892, A (有限会社ユニーク) 15. 10 頁第2行-右欄第2行 (フタリ) なし)	1, 3-8 2, 4	
X A	1. P. 7-24 (7216, A (有限会社ユニーク) 25. 9月 19. 5 (26. 09. 95) 特許請求の範囲 第2頁右欄第2 4行-第32行 第3頁左欄第20行-第28行及び実施例	1, 5-8 2, 4	
X Y A	Andrew L. Chen, et al. 'Solubility Enhancement of Nucleosides and Structurally Related Compounds by Complex Formation', Pharm. Res., Vol. 11, No. 3, (1994), p. 398-401	1, 5-8 2, 3, 4	
<input type="checkbox"/> C欄の並びに文章が添えられている。 <input type="checkbox"/> パラグラフフォーマットに関する別添を参照。			
* 引用文献のカテゴリ [A] 特許に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの [B] 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以前に公表されたもの [C] 優先権主張に関連する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) [O] 出願による開示、引用、開示等に言及する文献 [P] 国際出願日前で、かつ優先権の主張となる出願 [Q] 開示を完了した日			
国際調査報告の発出日 14. 12. 98		国際調査報告の発出日 22. 12. 98	
国際調査報告の名称及び出所 日本国特許庁 (ISA/JE) 特許番号 100-6915 東京府千代田区豊町三丁目4番3号		特許庁審査官 (特許のある欄) 上條 のふ 4C 9454 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

送付PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I
A 61 P 31/22		A 61 P 31/22
(72)発明者 斎藤 嘉章		
東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号		
わかもと製薬株式会社内		

(注) この公表は、国際事務局 (WIPO) により国際公開された公報を基に作成したものである。

なおこの公表に係る日本語特許出願 (日本語実用新案登録出願) の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項 (実用新案法第48条の13第2項) により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。